

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

**KLINICKO-LABORATORNÍ NÁLEZY U PACIENTŮ
PO LÉČBĚ STATINY.**

**CLINICO-LABOATORY ASSESSMENTS IN PATIENTS
AFTER STATINS THERAPY.**

Bakalářská práce

Hradec Králové, 2007

Lenka Krautová

Na tomto místě bych ráda poděkovala Doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc. za rady a připomínky při vypracovávání své bakalářské práce, dále Prof. MUDr. Karlu Martinkovi, DrSc. za poskytnutí informací a výsledků ze své lékařské praxe a dále Doc. RNDr. Petru Klemerovi, CSc. za pomoc při statistickém zpracování dat.

1 Obsah

1	Obsah	3
2	ÚVOD.....	4
3	Abstract.....	7
4	Patofyziologie diabetes mellitus 2.typu	8
4.1	Diagnostika diabetu	9
4.1.1	Klinické příznaky	9
4.1.2	Vyhledávání (screening) diabetu	10
4.1.3	Diagnóza diabetu dle hodnot	10
4.1.4	Laboratorní vyšetření:	11
4.2	Genetika	12
4.3	Obezita, distribuce tělesného tuku a výživa v etiologii DM 2.typu	13
4.4	Metabolické procesy v buňce při diabetu	8
4.5	Inzulín	14
4.5.1	Účinky inzulínu.....	15
5	Diabetes mellitus jako rizikový faktor aterosklerózy	16
5.1	Ateroskleróza	16
5.2	Metabolismus lipoproteinů	19
5.3	Diabetická dyslipidémie (DLP)	21
5.4	Modifikace lipoproteinů u DM.....	23
5.4.1	Glykace.....	23
5.4.2	Oxidace.....	24
6	Statiny	25
6.1	Historie statinů	25
6.2	Účinky statinů:.....	26
6.3	Indikace statinů	26
6.4	Nežádoucí účinky.....	27
7	Pacienti a výsledky.....	29
7.1	Sledované laboratorní markery	29
8	Závěr.....	35
9	Seznam použitých zkratk	37
10	Literatura	39

2 ÚVOD

„Diabetes mellitus (DM), onemocnění lidově nazývané cukrovka, je dnes epidemií nové doby“, říká pan Doc. MUDr. Milan Kvapil, CSc., přednosta interní kliniky 2. lékařské fakulty UK a FN Motol.

Světová zdravotnická organizace předpokládá, že ve světě se počet diabetiků 2. typu v letech 2000-2025 zdvojnásobí a stoupne ze 150 na 300 miliónů. Také se očekává, že ve stáří onemocní diabetem každý třetí Evropan. Diabetiků 2. typu u nás i ve světě výrazně přibývá. U nás tvořili před 30. lety diabetici kolem 2 % populace, dnes je jich kolem 7 %. Bude-li dosavadní trend pokračovat, lze v roce 2010 očekávat v České republice kolem 800 tisíc diabetiků.

Diabetiků 1. typu (závislých na inzulínu) je v ČR asi 7.5%, diabetiků s cukrovkou 2. typu je téměř 92%. Stále rostoucí počet diabetiků 2. typu můžeme připsat na vrub nezdravému životnímu stylu. špatným stravovacím návykům a nedostatku pohybu.

DM je onemocnění, jehož léčba je velmi nákladná. Pouze 1/3 nákladů na léčbu však jde na vrub cukrovce jako takové, 2/3 utrácíme za léčbu pozdních komplikací diabetu. Diabetes 2. typu je výrazně geneticky determinované onemocnění. Právě toxické poškození kolem nás s přejídáním a absencí pohybu v celých populacích je příčinou manifestace genetických vloh pro diabetes 2. typu. Dnes jsou typickou příčinou smrti diabetiků komplikace diabetické makroangiopatie – ischemická choroba srdeční (ICHS), akutní koronární syndromy, centrální mozkové příhody, komplikace ischemické choroby dolních končetin a syndromu diabetické nohy. Celkem 80% - 90% diabetiků 2. typu jsou obézní a většina z nich jsou nositelé metabolického syndromu neboli syndromu inzulínové rezistence. Právě metabolický syndrom (syndrom inzulínové rezistence) je rizikem zvýšené morbidity a mortality na cévní komplikace, především kardiovaskulární choroby. Původně bylo do metabolického syndromu řazeno 6 poruch metabolismu:

1. inzulínová rezistence svalové tkáně
2. porucha glukózového metabolismu
3. hyperinzulinemi
4. zvýšená hladina triacylglycerolů

5. Snížená hladina HDL cholesterolu

6. hypertenze

V současnosti jsou k metabolickému syndromu řazeny další symptomy (abdominální obezita, mikroalbuminémie, poruchy koagulačních faktorů, hyperurikémie, zvýšené hladiny PAI-1 a další). A právě diabetes 2. typu patří mezi nejrizikovější symptom pro kardiovaskulární onemocnění. Na vzniku těchto onemocnění se také ve velké míře podílí přítomnost dyslipidemie u diabetiků.⁶⁾

Skutečností je, že 2/3 diabetiků umírají na choroby srdce a cév. Z toho plyne, že nárůst DM vede k nárůstu kardiovaskulárních onemocnění, dochází i k nárůstu obezity s abdominálním periferním rozložením tuku, proto prevence v této oblasti je velmi důležitá. DM 2. typu zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční 2-4 x, dále ICHS se zvyšuje mezi diabetiky více u žen než u mužů. Dalším důležitým poznatkem je, že ICHS u diabetiků se vyskytuje častěji v závažnějších formách, častěji s difúzním mnohočetným koronárním postižením, se zhoršenou vazodilatační rezervou a častěji se setkáváme i se srdeční slabostí. Také úmrtnost na IM je u diabetiku mnohem častější než u nediabetiků. A právě tyto všechna fakta odůvodňují, proč právě u diabetiků je tak důležitá primární prevence a zabránění manifestaci ICHS. U osob středního věku je riziko IM stejné u pacientů, kteří již koronární příhodu prodělali, jako u diabetiků dosud bez manifestní ICHS.

A všechny tyto důvody vedou k tomu, že je důležité pochopit vznik a průběh diabetu, poté i návaznost komplikací při tomto onemocnění.

Měření hladiny krevního cukru pacientem snižuje míru úmrtnosti o 50 % a výskyt pozdních komplikací diabetu o 30 %.

Diabetici, kteří si pravidelně měří hladinu krevního cukru v krvi, žijí déle a mají výrazně nižší pravděpodobnost výskytu pozdních komplikací diabetu jako jsou slepota, infarkt myokardu, amputace končetin nebo nutnost dialyzační léčby.

U diabetu 2. typu (pacienti neužívající inzulin) závisí úspěšná léčba na pacientově životním stylu a na míře porozumění tomuto onemocnění. Dobře kompenzovaný diabetik oddaluje nástup pozdních komplikací diabetu a prodlužuje si život při zachování jeho kvality.

Výskyt dyslipidémie u nemocných s diabetem je ve srovnání s nediabetickou populací dvojnásobný. Porucha metabolismu lipidů bývá často v přímé souvislosti s dekompenzací diabetu (hyperglykémie) a poruchou účinku inzulinu, který se uplatňuje při syntéze, transportu a katabolismu lipoproteinů. U DM 2. typu má nejčastější charakter dyslipidémie při metabolickém syndromu a terapeuticky je obtížně ovlivnitelná. Kromě klasických kvantitativních odchylek v lipidovém spektru je pro diabetes charakteristická přítomnost řady kvalitativních odchylek, které jsou spojeny s vyšším rizikem aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Typickým projevem aterogenní dyslipidémie je hypertriglyceridémie, nízká koncentrace HDL cholesterolu a převaha malých hustých LDL. Současná intenzivní a důsledná léčba (metformin, glitazony, statiny, inhibitory ACE) pacientů s diabetem snižuje prokazatelně morbiditu i mortalitu na kardiovaskulární komplikace. A právě vlivem statinů na diabetiky 2. typu jsem se ve své práci zabývala. Sledovala jsem některé laboratorní hodnoty před a po léčbě statiny.

Ischemická choroba, tak jako většina cévních onemocnění, je způsobena aterosklerózou a ICHS způsobuje více než 50% všech úmrtí u nás. Na základě našich současných znalostí víme, že ischemickou chorobu srdeční vyvolává dlouhodobé působení takzvaných rizikových faktorů. I když jich je dnes známo více než 250, mezi hlavní patří: vrozené dispozice (genetické faktory), zvýšená koncentrace krevních tuků, zejména cholesterolu, zvýšený krevní tlak, kouření, nadváha plynoucí ze špatných stravovacích návyků a nedostatku pohybové aktivity a cukrovka.

Primární prevence aterosklerózy znamená vštěpovat správné stravovací a životní návyky již dětem ve školním věku, tedy dlouho před vznikem příznaků ischemické choroby srdeční. ^{11, 9)}

3 Abstract

Diabetes mellitus is very extensive disease. Diabetics with diabetes mellitus 1.type are dependent on insulin and patients with 2.type are independent on insulin. This type occurs 92% of patients with diabetes. Toxic environment around as, overmany foods and absentio of movements are main reasons for manifestation genetic predisposition diabetes mellitus 2.type. Today typical reasons for death patient with diabetic are macroangiopatie (ICHs, acute coronary syndrome, brain-centre complication). Majority of diabetics with 2. type is overweight. Almost all of them are bearers metabolism syndrome.

There exist quantitative and qualitative divergences in lipide spectrum. For diabetes is typical divergences connected with higher risk of aterogenese, cardiovascular diseases

Risk rate of dyslipidemic for diabetics is caused of modification lipoproteins and complications connected with their influence to each one.

Aterosklerosis is slowly progessive degenerative disease. Transport failure of lipids caused changing in concentration lipoproteins, which cause aterosklerosis in the end.In reality 2/3 of diabetics died onto heart and blood vessel diseases. Characteristic manifestation of aterogenic dyslipidemie is low concentration HDL cholesterol and superiority of small denze LDL particles.

Contemporary intensive and consistent treatment (like a metformin, glitazones, statines, inhibitores ACE) for patients with diabetes makes demonstrable lower morbidity and mortality connected with cardiovascular complications.

I was monitoring influece of statins to diabetics in my study. I controled some laboratory merits before and after statin treatment

4 Patofyziologie diabetes mellitus 2.typu

DM je heterogenní onemocnění. Bývá také označován NIDDM – diabetes mellitus nezávislý na inzulínu. Na 90% diabetiků patří do této skupiny. Jde o rezistenci nebo relativní nedostatek inzulínu. Onemocnění je často spojováno s nadváhou a familiárním výskytem. Postižení bývají většinou starší lidé. Inzulínová rezistence může vzniknout již několik let před klinickou manifestací diabetu. Hlavním důvodem inzulinorezistence jsou poruchy účinku inzulínu v cílové tkáni, inzulinorezistence vzniká na jiném než autoimunitním podkladě. Dlouhodobá hyperinzulinemie vede ke snížení počtu inzulínových receptorů. Dochází tedy ke vzniku relativního nedostatku inzulínu, ačkoliv koncentrace inzulínu v cirkulaci jsou vysoké – hyperinzulinismus. Při chronické dlouhotrvající zvýšené hladině mastných kyselin dochází k jejich negativnímu vlivu na sekreci inzulínu v důsledku snížení exprese genu pro inzulín. Rovněž dochází k infiltraci B-buněk triacylglyceroly, což usnadňuje pokles sekrece a syntézy inzulínu. Funkce B-buněk postupně selhává a vzniká hypoinzulinemie. Bez dostatečné koncentrace inzulínu nemohou buňky v těle využít glukózu z krve jako zdroj energie. Glukóza se hromadí v krvi a to má za následek hyperglykémii. Hyperglykémie je v prokazatelné asociaci s rozvojem mikroangiopatií (retinopatie, neuropatie, neuropatie).^{10, 2, 3,5)}

4.1 Metabolické procesy v buňce při diabetu

Poruchy účinku inzulínu obsahují defekty jak receptorových tak postreceptorových dějů. Typickou poruchou tolerance sacharidů nebo mírným DM 2.typu je snížená vazba inzulínu. Diabetici s glykemií vyšší než 7,8 mmol/l mají však také postreceptorové poruchy zodpovědné za inzulínovou rezistenci. Mezi postreceptorové defekty patří snížená aktivita tyrozinkinázy, zhoršený glukózový přesun, zhoršení aktivity glykogensyntázy a snížená stimulace pyruvátdehydrogenázy. Mezi základní mechanismy odsunu glukózy patří syntéza glykogenu ve svalu - poruch syntézy glykogenu ve svalu reprezentuje základní poruchu, která směřuje k inzulínové rezistenci u diabetu 2.typu.

Za inzulínové rezistence dochází ke zvýšené lipolýze, důsledkem toho jsou zvýšené hladiny volných mastných kyselin (VMK). Zvýšené hladiny VMK způsobují inhibicí oxidaci glukózy (Randleův cyklus).

Randleův cyklus – při nadměrné lipolýze podkožního tuku se zvyšuje nabídka mastných kyselin a tím se zvyšuje jejich oxidace, která brání oxidaci glukózy a laktátu. Vlivem hyperglykémie se redukuje počet glukózových transportérů v srdci i v jiných tkáních, a tak klesá nabídka glukózy buňkám až o 60 % Zvýšené hladiny VMK zvyšují patrně buněčný odběr VMK, výsledkem je stimulace jejich oxidace. Za těchto okolností dochází k inhibici inzulínem zprostředkovaný přesun glukózy do svalu, současně však dochází ke stimulaci glukoneogeneze v játrech, v důsledku je zvýšen výdej glukózy játry. ^{2,5)}

Sympatoadrenální systém

Tento systém je považován za spojovací článek mezi inzulínovou rezistencí a vznikem typických rizikových faktorů spojených s diabetem. Do tohoto systému patří sympatický systém a dřeň nadledvin, které tvoří anatomicky a funkčně spjaté systémy. Jejich vzájemný vztah je často v disociaci. Snížený metabolismus glukózy během lačnění vede ke snížení aktivity centrálního sympatiku uloženého ve ventrálním hypotalamu a částečně v prodloužené míše. Snížená hladina glykémie však stimuluje aktivitu dřeně nadledvin, která vede kromě jiného ke stimulaci lipolýzy v tukových buňkách. Po jídle se aktivace obou systémů obrací. U osob s inzulínovou rezistencí se aktivace obou systémů v době lačnění podobá situaci u zdravých osob po jídle. To je, že aktivita centrálního sympatiku zůstává trvale zvýšená. Narušené vychytávání glukózy z plazmy vede k útlumu adrenální aktivity, a tím ke snížení lipolýzy a vzniku typické inzulínorezistentní dyslipidémie (zvýšené TAG a nižší HDL cholesterol). Během jídla se tento stav stupňuje, stoupá postprandiální hyperglykémie a hypertriacylglyceridémie. ⁵⁾

4.2 Diagnostika diabetu

4.2.1 Klinické příznaky

Manifestace je často velmi nenápadná a onemocnění může probíhat měsíce až léta. Typicky se projeví chronickými příznaky : časté močení, neustálá žízeň, neustálý hlad, hubnutí, únava, suchá svědivá kůže, rozostřené vidění,

mravenčení nebo necitlivost v rukou či nohách, celková slabost, infekce kůže, dásní, močového měchýře a pochvy.

4.2.2 Vyhledávání (screening) diabetu

Vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykémie, vyšetření moče (glykosurie) nepostačuje.

- jednou za 2 roky u nerizikových jedinců
- jednou ročně u osob se zvýšeným rizikem (diabetes v rodině, věk nad 40, hypertenze, dyslipidémie)
- okamžitě u osob se zjevnými příznaky

4.2.3 Diagnóza diabetu dle hodnot

- přítomnost klinické symptomatologie provázené náhodnou glykemií vyšší než 11,0 mmol/l a následně glykemií nalačno vyšší než 7,0 mmol/l
- při nepřítomnosti klinických projevů a nález glykémie nalačno vyšší než 7,0 mmol/l a po jídle více jak 12,0 mmol/l
- nález glykémie z 2 hodiny při oGTT vyšší nebo rovné 11,1 mmol/l

K učinění závěru o diagnóze diabetu je nezbytné výsledek potvrdit měřením z dalšího odběru v některém z příštích dnů. Naproti tomu hodnota glykémie v séru, či plazmě nižší než 6,1 mmol/l nalačno, či menší než 7,8 mmol/l 2 hodiny po jídle DM vylučuje.

Vyšetření při zjištění diagnózy diabetu

U každého nového diabetika si získá ošetřující lékař anamnestická data, provede fyzikální a pomocná laboratorní vyšetření a vypracuje pro pacienta další plán.⁸⁾

Anamnéza: symptomy nemoci, rizikové faktory aterosklerózy (kouření, hypertenze, obezita, hyperlipoproteinémie, včetně rodinné anamnézy), dietní návyky a stav výživy, fyzická aktivita, podrobnosti v dosavadní terapii, terapie jiných onemocnění ve vztahu ke komplikacím diabetu (oči, srdce, cévy, ledviny, nervový systém), rodinná anamnéza diabetu a další endokrinní onemocnění, gestační anamnéza, choroby ke je DM sekundární onemocnění

Fyzikální vyšetření: výška, váha, BMI index, krevní tlak, vyšetření srdce, posouzení tepen, vyšetření kůže, vyšetření štítné žlázy, vyšetření tepen krčních a též dolních končetin, oftalmologické vyšetření (oční pozadí), neurologické vyšetření

BMI index (body mass index) je významně větší u diabetiků 2. typu, než u nediabetiků stejného věku. Řada studií prokázala, že obezita je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik koronární choroby a pro kardiovaskulární mortalitu. Zvýšené riziko vykazují nemocní s BMI $>25 \text{ kg/m}^2$, vysoké s BMI $>30 \text{ kg/m}^2$.⁹⁾

Hypertenze u diabetiků je mnohem častější než u nediabetiků. Mezi mechanismy vedoucí k hypertenzi u diabetiků patří zvýšená retence sodíku, následná hypervolemie, ale také zvýšená aktivitou sympatického nervového systému. Také dochází k endoteliální dysfunkci a poruše vazodilatace zprostředkovaná NO. Inzulínová rezistence je spojena rovněž s poruchou membránových pump, kdy v buňkách nacházíme zvýšený obsah sodíkových, kalciových a vodíkových iontů, dochází ke zvýšené reaktivitě cév a proliferaci jejich stěn. U diabetiků se doporučuje léčit již systolický krevní tlak 140 mm Hg a diastolický 90 mm Hg. Inzulínoreistence a hypertenze mají spolu přímou souvislost. Léčba esenciální hypertenze tedy většinou vede i k poklesu hypertenze.^{9, 10)}

4.2.4 Laboratorní vyšetření

Při diagnostice diabetu je nejobvyklejším biologickým materiálem pro stanovení plazma venózní krve. Postup stanovení je dán podle společného doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti, které vycházejí z doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) a Americké diabetologické organizace (ADA).

glykémie nalačno a postprandálně (po jídle)

lipidy (celkový cholesterol, HDL a LDL cholesterol, triacylglyceroly)

močovina, kreatinin, kyselina močová v séru, ALT, AST, ALP, GMT, celková bílkovina

glykovaný hemoglobin (HbA1)

v moči : cukr, bílkoviny, ketolátky, semikvantitativně ketony, močový sediment,
bakteriologické vyšetření
C-peptid ^{12, 3, 8)}

4.3 Genetika

DM 2.typu představuje heterogenní skupinu hyperglykemických syndromů, kdy heterogenitu můžeme pozorovat jak na genotypové, tak patofyziologické a fenotypové (klinické) úrovni. Obecně je většina (více než 90%) případu DM 2.typu děděna polygenně. Nejčastěji se vyskytující fenotyp zahrnuje projevy metabolického syndromu X (centrální typ obezity, arteriální hypertenzi, inzulinovou rezistenci, hypertriacylglycerolemii a DM 2.typu).

Onemocní-li DM 2.typu jedno z jednovaječných dvojčat, je vysoká pravděpodobnost, že DM 2.typu postihne i druhé z dvojčat. Onemocní-li jedno z neidentických dvojvaječných dvojčat, pravděpodobnost onemocnění druhého je mnohem menší.

V některých případech byly zjištěny mutace konkrétního genu, např. pro glukokinázu, genu pro inzulin, inzulinový receptor a jedná se o tzv. MODY (maturity onset diabetes of the young). Metabolické defekty jsou spojeny s poruchou sekrece inzulinu a nikoliv s inzulinovou rezistencí. Nemocní mají převážně normální hmotnost. A právě jeden z důvodů, proč dyslipidémie (DLP) (zejména hypertriglyceridémie) není u MODY tak výrazně vyjádřena jako u klasického DM 2.typu.

MODY 1 - genetická porucha je lokalizován a na dlouhém raménku 20 chromozomu a týká se genu pro hepatální nukleární faktor 4 alfa. základní poruchou je selhání inzulinové sekrece.

MODY 2 - základní genetická porucha je lokalizována na krátkém raménku 7 chromozomu a týká se mutací lokusu pro glukokinázu. Prevalence tohoto typu je 50% všech typů MODY a 2% všech evropských diabetiků 2.typu. Typický je časný nástup mezi 10 až 15 roky věku, štíhlá postava, nepřítomnost hypertenze a jen malé riziko komplikací diabetu. Primární je selhání inzulinové sekrece.

MODY 3 - genetická porucha je lokalizována na dlouhém raménku 12 chromozomu a je způsobena mutací genu pro hepatální nukleární faktor alfa 1.

Typ MODY 3 v Evropě představuje až 25% všech případů diabetu 2. typu diagnostikovaného před 30 rokem věku a je pro něj, na rozdíl od MODY 2, typické vysoké riziko mikrovaskulárních komplikací a těžký deficit inzulínu vyžadující terapii inzulínem.

Typy MODY 4 a MODY 5 jsou předmětem současného rozsáhlého výzkumu.

Hlavní gen, odpovědný za DM 2. typu, je stále neznámý a vzhledem k charakteru postižení nebude asi nikdy objeven. ²⁾

4.4 Obezita, distribuce tělesného tuku a výživa v etiologii DM 2. typu

Naprostá většina diabetiků 2. typu má tělesnou nadváhu nebo obezitu. Vzestup BMI koresponduje pozitivně s výskytem DM 2. typu. Dalším přídatným rizikem je vzestup poměru obvodů pas/boky (whist/hip ratio, W/H poměr). Tento vzestup signalizuje tzv. centrální depozici tuku, tedy že se tuk ukládá do peritoneální dutiny, hlavně do omenta a dále do podkoží břicha. Inzulínová rezistence spolu s obezitou vyžadují excesivní sekreci inzulínu. Tento mechanismus způsobuje pozvolné vyčerpávání B-buněk. Sklon k obezitě je částečně zděděný a částečně odvislý od faktoru prostředí (dostupnost potravy a kulturní vlivy). V poslední době se sleduje jaký vliv má leptin na inzulínovou rezistenci.

Leptin

Leptin je zřejmě velmi důležitý hormon pro regulaci tělesné hmotnosti. Je produkován tukovými buňkami a jeho množství v cirkulující krvi odpovídá velikosti tělesné hmotnosti. Mozek je hlavním místem účinku. Jsou zde leptinové receptory v oblastech ovlivňující chuť k jídlu. Tak dostávají tyto oblasti mozku signály o odpovídajícím množství tuku v těle. Dochází k interakci s řadou neuroendokrinních mechanismů a také ke zvýšení pocitů sytosti což má za následek snížení apetitu. Tento zpětnovazebný systém funguje jako tzv. adipostat,

díky kterému si udržíme konstantní tělesnou hmotnost. Leptin se rovněž podílí na ovlivnění dalších metabolických a endokrinních pochodů včetně metabolismu glukózy a sekrece inzulínu. Leptinový receptor byl objeven v řadě buněk, orgánů (v kosterních svalech, játrech tukových buňkách, tedy v klasických buňkách inzulínového účinku, ale i v B-buňkách Langerhansových ostrůvků. Ovlivněním těchto receptorů může mít leptin vliv jak na sekreci inzulínu, tak může ovlivnit jeho účinek.

Hladovění vede ke snížení sekrece leptinu, následně po podání stravy tento jev rychle mizí.

Centrální ukládání tuku

Centrální ukládání tuku s vysokým poměrem W/H (androinní type obezity), je spjato s inzulínovou rezistencí, hypertriglycerolémií, DM 2. typu a s předčasnou mortalitou, hlavně na kardiovaskulární nemoci.

Vláknitá dieta

Vláknina diety je buď rozpustná (pektin, gust) nebo nerozpustná (celulóza, lignin), snižuje hladinu krevní glukózy. Rozpustná vláknina je přeměňována fermentací, a poté vstřebávána. Tyto děje vedou k pomalejší absorpci ostatních živin. Nerozpustná vláknina není absorbována, ale jen zrychluje střevní motilitu a zvětšuje objem stolice. Cvičením můžeme zvýšit spotřebovanou energii a tedy snížit přírůstek hmotnosti, což je protektivním faktorem DM 2. typu.

Deficit chrómu a mědi byl popsán jako jeden z možných faktorů patogeneze diabetu. Pravděpodobně se však týká jen mizivého procenta diabetiků.

4.5 Inzulín

Hlavním místem sekrece inzulínu jsou B-buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu. Inzulín je hormon složený ze 2 řetězců A a B (A-21 aminokyselin, B-30 aminokyselin), které jsou spojeny disulfidovými můstky. Prekurzorem při biosyntéze inzulínu je proinzulín, který je rozštěpen proteázami na proinzulin v endoplasmatickém retikulu. Proinzulin je transportován do Golgiho aparátu, kde dochází k odštěpení C-peptidu (33 aminokyselin) a vzniku inzulínu.

v ekvimolárním množství. Hodnota C peptidu v cirkulaci se dá měřit, využívá se této skutečnosti v diagnostice.

Inzulín působí prostřednictvím specifického inzulinového receptoru, jehož aktivací dochází k přenosu informace na intracelulární výkonné systémy, kterými jsou glukózové transportéry a enzymy jednotlivých metabolických drah.

Inzulínové receptory jsou nalézány ve většině tkání, jejich počet v jednotlivých tkáních se však liší a mění se i podle toho zda je člověk po jídle či nikoliv.

Inzulínový receptor je polymerní glykoprotein, složený ze dvou alfa a dvou beta podjednotek. Alfa podjednotky jsou uloženy extracelulárně, beta podjednotky pronikají do buňky. Inzulinové receptory patří do skupiny tyrosinkinázových receptorů. Aktivací tyrosinkinázy dochází k řadě fosforylačně-defosforylačních reakcí, které vedou k tvorbě signálu a následné aktivaci transportérů glukózy a intracelulárních enzymů. Existuje dohromady 5 glukózových transportérů (GLUT 1-5), které se navzájem liší závislostí svého účinku na inzulinu a dále lokalizací v různých tkáních. Nejvíce závislý na inzulinu je GLUT 4 a vyskytuje se ve svalech, tukové tkáni a srdeční tkáni.

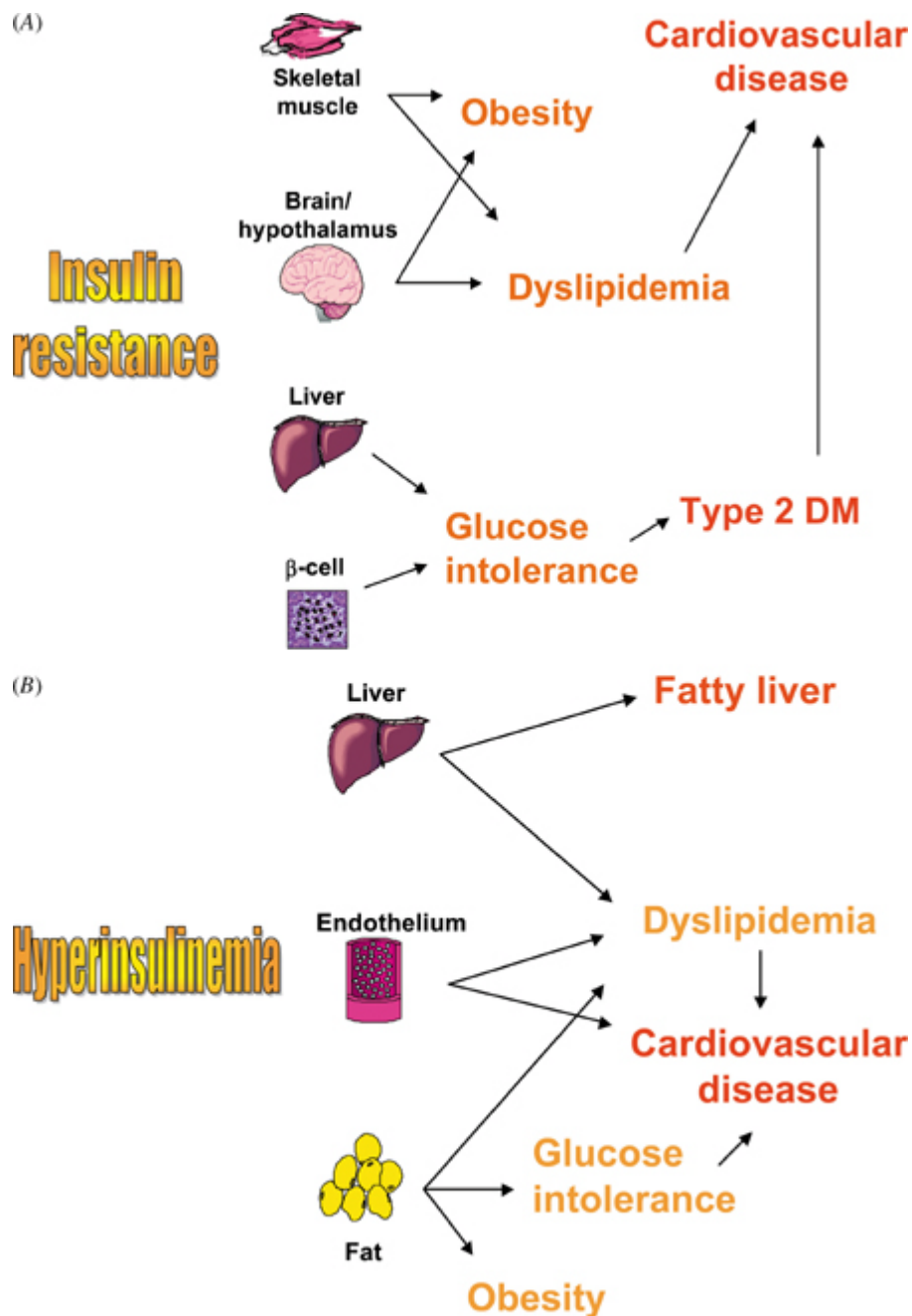
4.5.1 Účinky inzulinu

Inzulín je anabolický hormon. Ve svalové, jaterní a tukové tkáni ovlivňuje metabolismus glukózy, tuků a bílkovin. Dále inzulin zvyšuje aktivitu sodnodraselné ATPázy (usnadňuje transport draslíku do buněk výměnou za sodík), v ledvinách stimuluje reabsorpci sodíku v distálním tubulu (natriumretenční účinek), má vazodilatační účinky (stimulace produkce oxidu dusnatého endotelem) a proliferační účinek (stimulace růstových faktorů, zejména IGF-1, který zvyšuje proliferaci hladkých svalových buněk v cévách a jejich migraci do infámy).

Sekrece inzulinu

Za fyziologické situace sekrecí inzulinu stimuluje působení glukózy a volných mastných kyselin v organismu. Po několika hodinách lačnění se sekrece inzulinu ustaluje na nízkých hodnotách (tzv. bazální sekrece) k zajištění normoglykemie bloádou nadměrné produkce glukózy v játrech. Vlivem přijaté potravy dochází v B-buňkách k syntéze molekul inzulinu de novo (tzv. pozdní fáze sekrece).^{2,5)}

5 Diabetes mellitus jako rizikový faktor aterosklerózy



Biddinger SB, Kahn CR. 2006.
Annu. Rev. Physiol. 68:123–58

www.zoology.ubc.ca/.../lecture_diabetes.html

Obrázek 1: Vliv inzulinorezistence a hyperinzulinemie na vznik kardiovaskulárních onemocnění

5.1 Ateroskleróza

Hyperlipidémie a diabetes mellitus se navzájem ovlivňují a především představují společně velké riziko pro pacienta. V dnešní době dochází nejen

k léčbě diabetu, ale i k prevenci komplikací jako jsou ateroskleróza či ketoacidóza. V patogenezi aterosklerózy a koronární nemoci se u diabetiků uplatňuje řada vlivů, specifických pro DM, jako hyperglykémie, hyperinzulinémie, endoteliální dysfunkce, hyperkoagulační aktivita krve. Některé běžné rizikové faktory ICHS, například hypertenze a hyperlipidémie, mohou být diabetem přímo způsobeny nebo alespoň výrazně negativně ovlivněny. Uvedené rizikové faktory se vzájemně ovlivňují. Někdy je obtížné určit, který faktor určíme jako příčinu a který jako následek. Diabetologové dnes vědí, že například léčba diabetiků je nutná agresivní intervence všech rizikových faktorů zároveň tzv. multifaktoriální přístup. Také vědí, že například léčba hypertenze a hyperlipoproteinémie je pro ovlivnění prognózy pacientů minimálně stejně důležitá jako léčba hyperglykémie. Faktory odpovědné za urychlený rozvoj aterosklerózy, které jsou specifické pro diabetes. Hlavně mezi tyto faktory patří modifikace lipoproteinů a rizikovost jednotlivých lipoproteinů.

Ateroskleróza je pomalu postupující degenerativní onemocnění, které může začít už v mládí a dochází k tzv. kornatění tepen (= ateroskleróza). Vnitřní stěny tepen jsou normálně hladké a pružné. Krev těmito tepnami normálně proudí a rozvádí živiny do všech částí těla. S přibývajícím věkem, nesprávnou životosprávou a částečně díky genetickým faktorům dochází k ukládání tuku do cév. Aterogeneze začíná migrací monocytů do intimy cév a jejich diferenciací v makrofágy. Makrofágy strádají oxidované LDL a stávají se pěnovými buňkami, které produkují množství růstových faktorů. Vytvářejí se tukové proužky jako první stádium aterosklerózy. Zánětlivé buňky dále pronikají do endotelu, vytvářejí další růstové faktory a cytokiny, dochází k proliferaci hladkých svalových buněk v cévách a jejich migraci do subendotelového prostoru. Postupná akumulace buněk a oxidovaných lipoproteinů vede k vytvoření fibroproliferativní aterosklerotické léze. Některé studie dokazují u diabetiků sníženou syntézu kolagenu hladkými svalovými buňkami a zvýšení syntézy metaloproteinázy endotelovými buňkami, což může zvyšovat riziko ruptury plátu. Po odkrytí subendotelových struktur dochází k narušení koagulační rovnováhy, agregaci destiček a tvorbě mikrotrombů. Oxidační stres, tvorba pozdních produktů glykace, aktivace proteinkinázy, snížená tvorba NO, zvýšená aktivita endotelinu urychlují proces aterogeneze u diabetiků.

Dále dochází k poruše transportu tuků v krvi projevované změnou koncentrace lipoproteinů. Při kouření, vysokém krevním tlaku, či některými chemickými látkami dochází k poruše cévní stěny a právě v těchto místech začínají degenerativní změny vnitřní výstelky cévy. Dochází k průniku lipoproteinů do stěny cévy a ke krystalizaci cholesterolu. V důsledku ukládání těchto tukových látek a vápníku dochází k zúžení stěny tepny, snižuje se její pružnost a může se omezit tok krve. Ukládání tuky a jiných substancí, které krev přenáší se ve stěnách tepen tvoří, tzv. „pláty“. Pokročilý aterosklerotický plát se skládá z jádra, bohatého na lipidové složky a povrchového obalu, slupky, ve které převažuje vazivo-kolagen. Poměr těchto dvou složek aterosklerotického plátu je nesmírně důležitý. Pokud plát obsahuje bohaté tukové jádro a slabou slupku, hrozí nebezpečí, že se slupka protrhne a dojde k obnažení vnitřních částí plátu. Následuje potom aktivace procesu krevního srážení, který za určitých okolností vede až k uzavření průsvitu cévy a vzniku infarktu. Takovýto plát se nazývá nestabilní. Je podkladem nejzávažnějších komplikací aterosklerózy, jako jsou infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris. Naproti tomu aterosklerotický plát, který obsahuje dostatečně silnou vazivovou slupku takové riziko neznámá. Je organickým podkladem tzv. stabilní anginy pectoris, při které se bolesti na hrudi objevují na různém stupni zátěže. Tento stupeň je závislý na tom, jak velkou překážku v průtoku krve aterosklerotický plát vytváří. Uvedený stav se nazývá ztuhnutí cév - neboli ateroskleróza.

Prevenčí je zdravý životní styl, omezit vysokoenergetická (tučná a sladká jídla), zvýšit množství vlákniny (ovoce, zelenina) v potravě, místo živočišných tuků používat rostlinné, zvláště za studena lisované oleje, sportovat a nekouřit. ^{10, 6, 9, 1, 16)}



www.kardio-motol.cz/nemoci-cev?PHPSESSID=32f2....

Obrázek 2: vznik aterosklerózy

5.2 Metabolismus lipoproteinů

Lipidy jsou ve vodě nerozpustné a v plazmě jsou transportovány vazbou na bílkoviny. Tato částice se potom nazývá apolipoprotein (lipid+bílkovina).

V prostoru vypadají jako kulovitá částice, která má jádro tvořené nepolárními triacylglyceroly a esterifikovaným cholesterolem, zatím co na povrchu jsou více polární lipidy a to volný cholesterol, zejména fosfolipidy a apolipoproteiny.

Chylomykrony

Chylomykrony jsou lipoproteiny s největší velikostí, největším podílem lipidů a nejmenší hustotou. Tyto částice transportují cholesterol z vnějších i vnitřních zdrojů a TG (chylomykrony obsahují téměř 90% TG). Vznikají ve sliznici tenkého střeva a přes lymfu se dostávají do krve. V cirkulaci působením lipoproteinové lipázy (LPL), která je součástí povrchové membrány endotelií kapilár, tukové tkáně, myokardu a dalších tkání dochází k rozštěpení triacylglycerolů na glycerol a volné mastné kyseliny (VMK). Uvolněné mastné kyseliny mohou sloužit jako zdroj energie pro svaly, myokard a jiné tkáně. Mastné kyseliny se ukládají v tukové tkáni ve formě triacylglycerolů. Po odštěpení triacylglycerolů z chylomikronu vznikají chylomikronové remnanty, které jsou dále metabolizovány v játrech.

VLDL

Hlavní lipoproteiny tvořené v játrech jsou lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL – very low-density lipoproteins). Jejich základní bílkovinná složka je apolipoprotein B-100. VLDL jsou secernovány do krve. V krvi tato částice přebírá z lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) estery cholesterolu. Tyto tzv. zralé VLDL ztrácejí triacylglyceroly pomocí lipoproteinové lipázy a vznikají z nich VLDL remants neboli lipoproteiny o střední hustotě (IDL – intermediate-density lipoproteins). IDL obsahují více cholesterolu než VLDL. IDL jsou pak vychytávány játry a metabolizovány působením jaterní lipázy na lipoprotein o nízké hustotě (LDL – low-density lipoproteins).

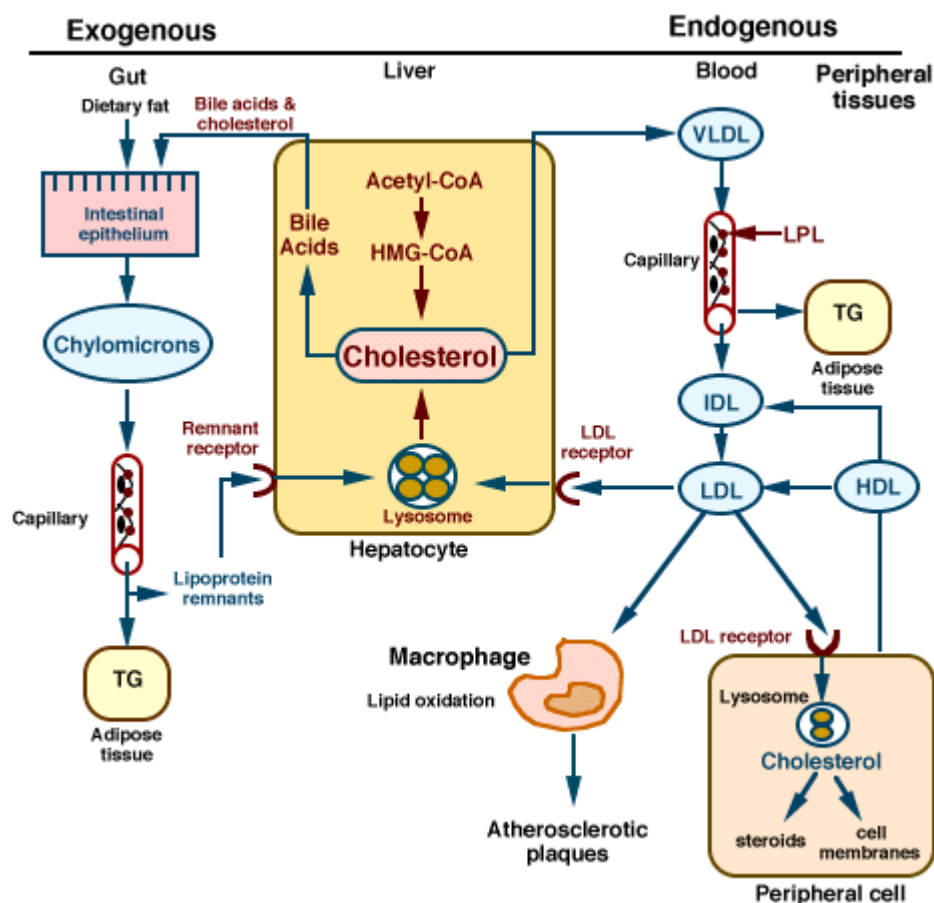
LDL

LDL jsou hlavní lipoproteiny transportující cholesterol. Základním úkolem je přenos cholesterolu do tkání. LDL je metabolizován prostřednictvím LDL receptoru, který je přítomen na všech buňkách. Apolipoprotein B-100 je zodpovědný za vazbu částice LDL na receptor. Cholesterol, který takto vstoupil do buněk má více osudů. Může se stát součástí buněčné membrány, může být reesterifikován, a uložen jako zásobní cholesterol nebo v hepatocytech může být vyloučen do žluči.

Pokud je vysoký přísun cholesterolu do buněk může dojít k inhibici klíčového enzymu syntézy cholesterolu, β -hydroxy- β -metylglutaryl – koenzym A (HMG-CoA) reduktázy a k potlačení tvorby cholesterolu buňkou de novo. Nebo může dojít k potlačení syntézy receptorů LDL a tím ke snížení dalšího příjmu cholesterolu do buňky.

HDL

Posledním typem jsou lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL – high density lipoproteins). Vznikají v játrech a v buňkách tenkého střeva ve formě nascentních HDL. Z lipidů obsahují hlavně volný cholesterol a fosfolipidy. Působením enzymu LCAT (lecitincholesterolacyltransferáza) dochází k esterifikaci volného cholesterolu, částice získává sférický tvar, zvětšuje se, je přenášena do jater, kde ztrácí cholesterol, který je dále využíván. HDL částice se vyznačují dalším důležitým antialterogenním působením. Způsobuje inhibici oxidaci LDL, inhibuje zánět, aktivuje fibrinolýzu, inhibuje apoptózu, stimuluje syntézu oxidu dusnatého a snižuje expresi adhezivních molekul. HDL částice se vyskytují ve 2 frakcích. HDL₂, které jsou větší a antiaterogenní. Vznikají interakcí s chylomikrony a VLDL a některé z nich jsou prostřednictvím jaterní lipázy přeměňovány na HDL₃. HDL₃, které jsou menší a aterogenní. ^{1, 8)}



www.ovc.uoguelph.ca/.../hyperlipidemia.html.

Obrázek 3: metabolismus lipoproteinů

5.3 Diabetická dyslipidémie (DLP)

U DM 2. typu je u DLP podkladem především zvýšená clearance částic bohatých na triacylglyceroly v plazmě. Dobře kompenzovaní diabetici 2. typu mohou mít zvýšené triacylglyceroly a špatně kompenzovaní diabetici 2. typu vykazují mnohem vyšší hladinu triacylglycerolů a přítomnost malých denzních LDL částic a snížený HDL cholesterol.

Klasická DLP u nemocných DM 2. typu je také označována aterogenní dyslipidémie a je známá jako tzv. lipidová triáda. Tato triáda je charakterizována: zvýšenou hladinou triacylglycerolů, snížením HDL cholesterolu a přítomností malých denzních LDL částic.

Hypertriacylglycerolemie u diabetiků má sekundární příčinu a je nejčastější lipoproteinovou odchylkou. Příčinou je zvýšený přísun VMK z tukové tkáně

do jater v důsledku nedostatečné inhibice hormonem citlivé lipázy inzulinem a oslabené funkce ASP. VMK jsou v játrech přeměňovány na VLDL částice, které jsou bohaté na triacylglyceroly. Triacylglyceroly jsou poté uvolňovány do cirkulace.

Odbourávání VLDL prostřednictvím LPL je oslabeno, protože aktivace LPL je snížena inzulinorezistencí a vysokou koncentrací VMK. Zvýšení triacylglycerolů přispívá ke snížení HDL díky cholesterolestertraferptoeinu (CEPT). Při inzulinové rezistenci je aktivita enzymu CEPT zvýšena. CEPT vyměňuje cholesterol v LDL a HDL za triacylglyceroly ve VLDL.

Současně HDL částice bohaté na triacylglyceroly obsahují méně esterifikovaného cholesterolu. Díky tomu dochází k poklesu koncentrace cholesterolu obsaženého v HDL. Celková koncentrace LDL bývá zvýšena pouze u neléčených diabetiků a po kompenzaci se zlepšuje.

LDL a HDL částice obohacené o triacylglyceroly jsou substrátem pro jaterní lipázu, která ovlivňuje hydrolytické štěpení triacylglycerolů a přeměnu HDL₂ na HDL₃. Odštěpením triacylglycerolů z HDL a LDL vznikají také malé denzní LDL částice. Na HDL₃ částicích dochází k esterifikaci cholesterolu, který je díky CEPT vrácen zpět do VLDL částic a proto má funkci aterogenní. Malé denzní LDL částice lehčeji podléhají oxidaci a glykosylaci a proto jsou vysoce aterogenní. Koncentrace triacylglycerolů ovlivňuje vznik malých denzních LDL částic. Antioxidační enzym paraoxonýza je obsažen v HDL částici a díky tomuto enzymu zpomaluje oxidaci LDL částic.

Snížená funkce ASP v adipocytech je díky inzulinové rezistenci a tím dochází ke snížené reesterifikaci VMK na zásobní triacylglyceroly. V játrech je vyšší nabídka VMK a dále dochází ke zvýšené syntéze triacylglycerolů a následné vyšší produkci VLDL. Tímto způsobem vzniklé VLDL jsou velké a s vysokým obsahem triacylglycerolů, jejichž rozpad je zpomalen. Inzulinová rezistence má schopnost měnit velikost HDL a LDL, ale také chemické složení VLDL, která se tak díky této změně stávají aterogenními. Takto pozměněné VLDL částice procházejí do subendoteliálních prostor a při hyperglykemii zde pevně přilnou, dávají tak vzniku zánětlivé odpovědi a dochází k tvorbě aterosklerotického plátu. Diabetici mají také vyšší koncentraci IDL částic, které vznikají z VLDL. IDL jsou nejméně stejně aterogenní jako LDL. Remanty chylomikronů jsou dalšími aterogenními

remnantími lipoproteidy u DM 2. typu. Metabolismus lipoproteinů je ovlivňován přítomností diabetické neuropatie a genetické zátěže.

Rizikovitost dyslipidémie u diabetiků je velmi dána modifikací lipoproteidů a rizikovostí jednotlivých lipoproteidů.^{10,15)}

5.4 Modifikace lipoproteinů u DM

5.4.1 Glykace

Na rozvoji aterosklerózy u diabetiků se podílí neenzymatická glykozilace (glykace) proteinů s konečným vytvářením zvláštních produktů nazývaných AGE (pozdní produkty glykace). Při glykosilaci má zásadní roli hyperglykémie. Zvýšená glykace proteinů včetně všech tříd apolipoproteinů, je odvislá od stupně hyperglykémie a poločase proteinů v plazmě. Ke glykaci dochází vazbou aldehydů prvotně na lyzinových reziduích, ale také na dalších volných aminoskupinách. Pokud je aldehydem glukóza, poté se hovoří o glykaci, nebo malondialdehyd, kdy vznikají působením volných radikálů více nenasycené mastné kyseliny v LDL. Glykace je považována za patogenetický podklad celé řady komplikací diabetu (neuropatie, nefropatie, vzniku katarakty) a především aterosklerózy. Modifikované, glykované lipoproteiny zejména LDL a HDL pak sehrávají významnou roli v aterogenezi.

Glykace LDL blokuje klasické odbourávání LDL částic pomocí LDL receptorů. Důsledkem toho je jednak hromadění LDL v plazmě, jednak dochází k odbourávání glykovaných LDL částic alternativní cestou scavengerových receptorů s následným vznikem pěnových buněk. Formují se také aterosklerotické léze. Dle některých názorů jsou glykované LDL částice náchylnější k další modifikaci, kterou je oxidace. Glykace HDL, tedy hlavně jejich majoritního apolipoproteinu A-1, vede k celé řadě odchylek v metabolismu HDL. Za nejvýznamnější asi budeme považovat porušení reverzního transportu cholesterolu.

5.4.2 Oxidace

Oxidace LDL je považována za rizikový faktor předčasné manifestace aterosklerózy jak u nediabetiků, tak u diabetiků. U diabetiků je znám, zejména u nemocných s hypertriglyceridemií, vyšší výskyt tzv. malých denzních LDL částic. Ty snadno podléhají oxidaci. Vysoké koncentrace glukózy usnadňují oxidabilitu LDL. Zlepšení kontroly glykémie je spojeno s poklesem oxidovatelnosti LDL. U diabetiků 2. typu je také snížena aktivita paraoxonázy. Tento enzym působí protektivně a brání oxidaci LDL. Mikrofágy, endoteliální buňky i hladké svalové buňky v cévní stěně dávají vznik volným kyslíkovým radikálům. Tento proces i proces peroxidace LDL má zvýšenou aktivitu u nemocných s DM 2. typu. Proto podáním vitaminu E, který brání oxidaci LDL, působí více na velké LDL než na malé denzní LDL částice a proto je tato léčba u diabetiků neúčinná. DM a hyperglykémie jsou spojeny se zvýšeným oxidačním stresem a zvýšenou oxidací lipoproteidů.

Synergické působení těchto dvou pochodů se nazývá glykooxidace.

Mírně modifikované LDL mohou být ještě receptory pro LDL rozpoznány. Větší modifikace mění strukturu apoB natolik, že částice nejsou rozpoznány LDL receptory na povrchu buněk. Jsou přijímány mikrofágy ve stěně cévní po vazbě na tzv. scavengerové receptory. Tento způsob příjmu cholesterolu však vede k utlumení jeho syntézy buňce. Cholesterol se v ní hromadí ve formě vakouol a vzniká tzv. pěnová buňka. Toto je první fáze aterosklerózy.⁸⁾

U nemocných s diabetem můžeme setkat prakticky se všemi odchylkami lipidového a lipoproteinového spektra, za typickou odchylku lze považovat mírně zvýšený nebo normální celkový a LDL cholesterol a především v kombinaci hypertriglyceridémie s nízkou hladinou HDL. Zvýšené triacylglyceroly mohou být považovány za významné riziko předčasné manifestace ICHS či aterosklerózy. Vyšší riziko ICHS je spojováno se zvýšením sérové koncentrace apolipoproteinu B a snížením hladiny apolipoproteinu A-1.

6 Statiny

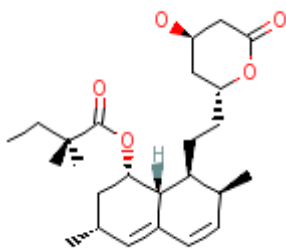
Blokátory HMG-CoA reduktázy (statiny) jsou dnes standardní součástí léčby pacientů s dyslipidemií, diabetes mellitus, ischemickou chorobou srdeční nebo jinou manifestací aterosklerózy. Máme k dispozici rozsáhlé dokumentace o jejich pozitivních účincích v prevenci závažných komplikací aterosklerózy i u osob s relativně nízkými hladinami sérového cholesterolu. V kardiologii statiny nacházejí nové uplatnění např. u akutního koronárního syndromu, srdečního selhání, chlopenních vad. Konečný průkaz účinnosti léčby statiny v těchto případech je zatím ve stádiu studie

Nejdříve se touto skupinou hypolipidemiky zabýval jen úzký okruh odborných lékařů, klinické studie však ze statinů udělala jednu z nejsledovanějších skupin léčiv. Statiny dokáží předcházet úmrtím z kardiovaskulárních příčin a současně omezují počty infarktů myokardu a další komplikace aterosklerózy.

6.1 Historie statinů

Po prvé byly objeveny v 70. letech minulého století v Japonsku. První účinná látka byla izolována z produktu plísně *Penicillium citricum*. Byl získán mevasatin, který nikdy nebyl užit v praxi, ale stal se prekurzorem lovastatinu, který již našel široké uplatnění v kardiovaskulární prevenci a je stále podáván pacientům. S postupem času vznikaly další generace statinů přírodních, semisyntetických až čistě syntetických, které se dnes hlavně používají. Jednotlivé statiny se liší účinností. Mechanismus je však vždy stejný. Dochází k blokádě základního enzymu endogenní biosyntézy cholesterolu hydroxymethylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktázy. To vede k nitrobuněčnému nedostatku cholesterolu, který se projeví nárůstem počtu receptorů pro LDL cholesterol na povrchu buněčné membrány. Cholesterol škodí v krevním řečišti, a proto se rychleji přesouvá do nitrobuněčného prostoru, kde je využit například pro tvorbu membrán. Vzhledem k dobře známému vlivu cholesterolu na průběh aterosklerózy jsou hlavně statiny

podávány u nemocných s aterosklerózou a hypercholesterolémií. A dnes se tento pozitivní účinek projevuje i u dalších onemocnění.



http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/drugBank/PC_IMAGE/APRD00104_ZOOM.gif

Obrázek 4: simvastatinum

6.2 Účinky statinů

Základním principem účinku molekuly statinu je kompetitivní inhibice klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu 3-HMG-CoA reductázy. HMG-CoA, který je přirozeným substrátem enzymu, a statiny mají podobnou část molekuly a kompetují o aktivní místo enzymu. Tímto mechanismem dochází k poklesu koncentrace LDL cholesterolu v plazmě. Dále statiny snižují hladinu triacylglycerolů (mechanismus snižování není zatím jednoznačně vysvětlen) a pozitivně ovlivňují hladinu HDL cholesterolu. HDL cholesterolémie je ovlivněna nepřímo, současně však při užívání statinů stoupá produkce hlavního apoproteinu HDL částice (apolipoprotein A), což ukazuje na působení statinů na úrovni genové exprese. Statiny však nedokáží měnit velikost LDL částice, ale pouze její koncentraci.

Statiny však mají i široké spektrum účinku označované jako nelipidové nebo-li tzv. pleiotropní. Nejdůležitějším z těchto účinků je na lipidech nezávislá modulace endoteliální funkce, antioxidační, antiinflamatorní, antiproliferační a antitrombotické účinky.

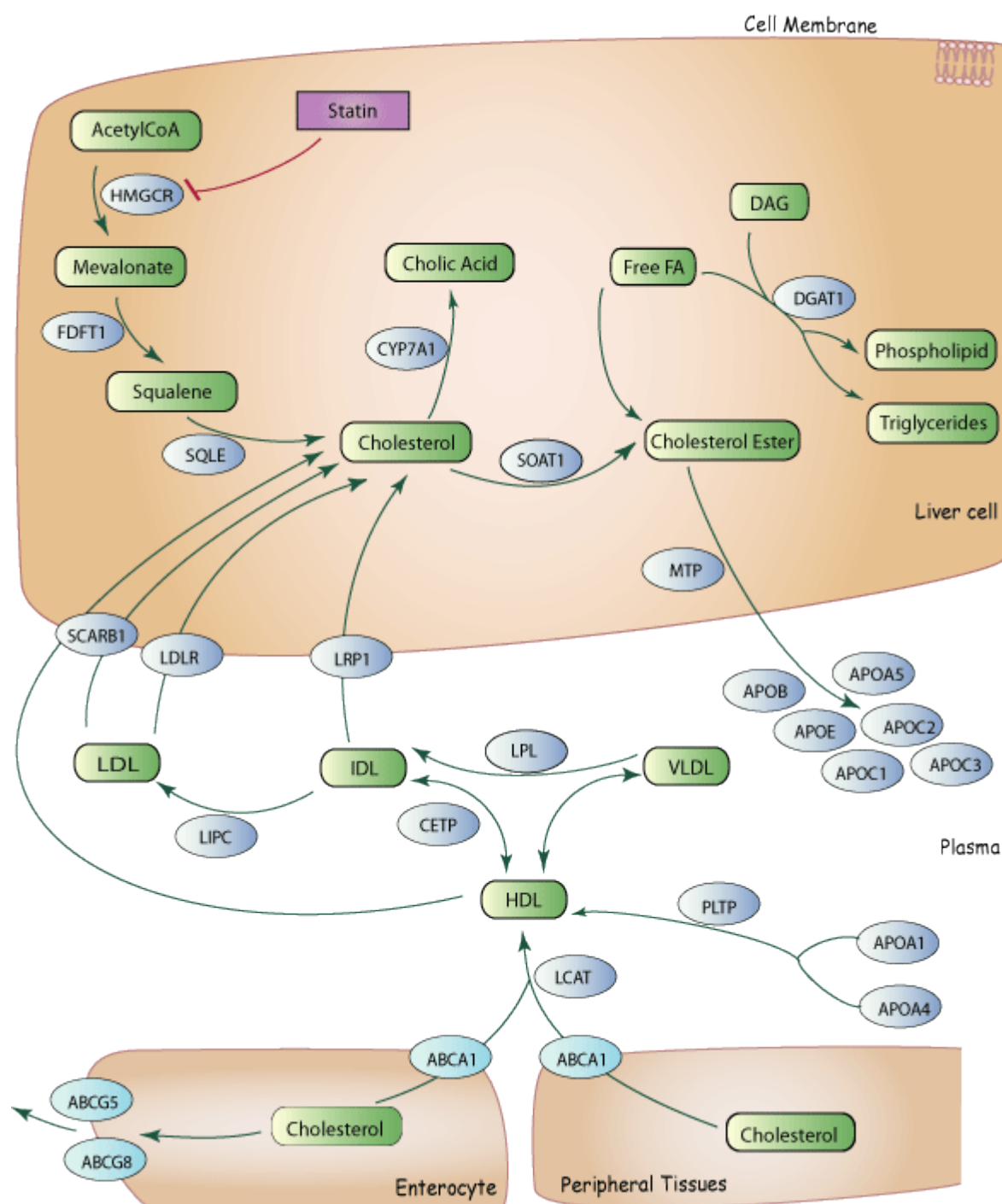
6.3 Indikace statinů

Hlavní indikací statinů je hypercholesterolémie nebo smíšená dyslipidémie s převahou hypercholesterolémie u pacientů s manifestní aterosklerózou nebo ve vysokém riziku aterosklerotických komplikací. Hlavním účelem léčby není jen

snížení koncentrace sérových proteinů, ale hlavním cílem je snížit riziko kardiovaskulární příhody. Kromě tradiční indikace se statiny podávají u kardiologických pacientů či diabetických pacientů, aby se zabránilo progresi aterosklerotického postižení koronárního řečiště.

6.4 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků je relativně nízký a jsou většinou mírné. Spektrum popsanych nežádoucích účinků je však široké. V popředí stojí myopatie a výskyt i velmi závažné rabdomyolýzy. Další nežádoucí účinky jsou gastrointestinální potíže, kožní projevy, závratě, parestézie, trombocytopenie, zvýšení aktivity jaterních transamináz.^{14, 7)}



<http://www.pharmgkb.org/search/pathway/statin/statin.jsp>

Obrázek 5: místo účinku statinů

7 Pacienti a výsledky

Pro svoji studii jsem vybrala pacienty s diabetem melitem 2. typu z databáze ambulance Prof.MUDr.Karla Martiníka, DrSc. Souborem bylo 21 mužů ve věku nad 50 let, léčili se na DM 2.typu, jejich BMI hodnota byla od 23,22 do 40,74. 10 pacientů užívalo lék v dávce 10 mg a 11 pacientů užívalo lék v dávce 20 mg. Průběh léčby u vybraných pacientů jsem sledovala od roku 2000 až do roku 2007. Vybrané laboratorní výsledky odpovídají hodnotám před a po léčbě statiny. Laboratorní hodnoty po léčbě statiny jsou minimálně půl roku po podání statinu. Jako statin byl použit simvastatinum (Simvor), které patří mezi hypolipidemika. Statistické zpracování dat jsem provedla pomocí t-testu. Poté jsem vyhodnotila laboratorní hodnoty před a po léčbě, které byly statisticky významné.

7.1 Sledované laboratorní markery

Bilirubin

Bilirubin patří mezi žlučová barviva a vzniká ve slezině redukcí biliverdinu a má podle koncentrace žlutou až rubínově červenou barvu. Bilirubin je poté krví transportován do jater. Je nerozpustný ve vodě, proto je transportován ve vodném prostředí pomocí hydrofilního nosiče (albumin). Játra bilirubin z krevního oběhu vylučují, ten je pak cytolem hepatocytů přenesen do mikrosomální oblasti, kde proběhne tvorba esterů bilirubinu. Tento proces se nazývá konjugace a má za cíl zajistit rozpustnost bilirubinu ve vodě. Katalyzuje ho enzym UDP-glukuronyltransferáza. Bilirubin vázaný na albumin reaguje s činidlem až po uvolnění z této vazby, tedy nepřímě, proto se nazývá nepřímý, nekonjugovaný bilirubin. Vazba na albumin brání průniku tohoto bilirubinu do moči. Bilirubin esterifikovaný kyselinou glukuronovou se nazývá konjugovaný, přímý bilirubin a reaguje přímo s činidlem. V krvi za fyziologických okolností je jen ve stopovém množství. Konjugovaný bilirubin pak jaterní buňka předává do primárních žlučovodů a žlučí se dostává do tenkého střeva. Tam dochází k jeho redukci na řadu dalších barevných produktů (urobilin, strobilin). Zvýšený nálezn bilirubinu je při zvýšeném rozpadu hemoglobinu (hemolytické anémie, fyziologický ikterus novorozence) dále při poškození jater, selhání jater.

Aminotransferázy

Aminotransferázy (ALT, AST) jsou enzymy které přenášejí aminoskupiny z aminokyseliny na ketokyselinu a naopak. Mají význam nejen pro tvorbu aminokyselin z jejich ketoanalog, ale i pro katabolismus jejich dusíku, kdy díky přenosu aminoskupiny na kyselinu 2-oxoglutarovou vzniká kyselina glutamová, která je jedinou aminokyselinou, jež může být přímo deaminována.

Alaninaminotransferáza (ALT)

ALT je čistě cytoplazmatický enzym, nejvyšší aktivitu najdeme v hepatocytech. Poměrně vysoká aktivita AST je v erytrocytech, proto při stanovení vadí hemolýza hepatocytů. U těžkého poškození bývá tento poměr vyšší než 1 (cirhóza jater). ALT má delší biologický poločas než AST.

Aspartátaminotransferáza (AST)

AST se vyskytuje nejen v játrech, ale ve vysoké aktivitě ji najdeme i v kosterním a srdečním svalu, méně i v jiných parenchymatózních orgánech. Jaterní buňka má asi jen 35% AST v cytoplazmě, zbytek je v mitochondriích. Mitochondriální frakce přechází do krve až při nekróze jaterních buněk. Poměr AST/ALT má význam pro určení závažnosti léze. Při onemocnění kosterních svalů stoupá hlavně AST.

Gama-glutamyltransferáza (GMT)

GMT katalyzuje přenos γ -glutamylového zbytku na vhodný akceptor. Má také význam pro udržení intracelulární koncentrace důležitého antioxydantu – glutathionu. GMT je obsažena především v játrech a buňkách žlučových cest, a to v buněčné membráně, dále pak v tubulárních buňkách ledvin. V krvi však lze prokázat jen enzym jaterního původu. Příčiny zvýšení aktivity je především toxické poškození jater, obstrukce žlučových cest, sekundární nádory jater.

Glukóza

Glukóza je u zdravého jedince zdrojem energie, v krvi je udržována stálá hladina a do moči se dostává jen při poruše renálního prahu.

Při sledování krátkodobé kompenzace se měří jednorázová glykémie, vypovídá o aktuální hladině glukózy v krvi. Toto vyšetření si často provádí i diabetik sám

pomocí glukometru. Lze měřit jak glykémii nalačno (většinou) tak glykémii po jídle. Pokud provádíme opakované měření během dne, tak získáme glykemický profil.

Cholesterol

Cholesterol je metabolický prekurzor všech steroidních hormonů, je také součástí membrán. Cirkuluje v krvi ve formě lipoproteinů, a to mezi játry a periferními tkáněmi. Syntéza cholesterolu probíhá neustále v játrech. Při jeho syntéze je klíčový enzym β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA-reduktáza, který katalyzuje přeměnu β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA na mevalonát.

Cholesterol je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy.

HDL cholesterol

HDL cholesterol slouží k reverznímu transportu přebytečného cholesterolu z buněk do jater. Zvýšení koncentrace HDL, zejména frakce HDL₂, se tedy projeví snížením rizika rozvoje aterosklerózy. HDL také brání oxidaci LDL částic a vyměňují oxidované složky LDL za vlastní neoxidované. HDL v krvi stoupají při pravidelném tělesném cvičení. Fyziologicky je vyšší hladina užen.

LDL cholesterol

LDL částice mohou pronikat endotelem do intimy tepen. Tento proces je usnadňován poškozením endotelu. V cévní stěně se LDL vážou prostřednictvím svého apoB-100 na mezibuněčnou hmotu. Částice LDL mají největší aterogenní účinek, hlavně jejich LDL₃ frakce.

Koncentrace LDL cholesterolu je obvykle stanovena výpočtem z předchozích údajů pomocí Friedewaldovy rovnice. Výpočet je však možno použít pouze v případě, že koncentrace TAG nepřesahuje 4,5 mmol/l.

Triacylglyceroly (TAG)

TAG mohou být přijímány potravou a také si je tělo dokáže vytvořit samo. Mastné kyseliny přijaté nebo uvolněné z tukových zásob nepředstavují žádnou energetickou rezervu, teprve až konvertované na TAG k degradaci dochází štěpením esterových vazeb za katalýzy lipázami. Lipolýzou se uvolňují mastné kyseliny, diacylglyceroly, monoacylglyceroly a glycerol.

Zvýšený obsah TAG v jaterním parenchymu může vyvolat steatózu jater.

Index aterogenity

Index aterogenity je vztah k riziku rozvoje aterosklerózy, ve kterém se dávají do poměru měřené laboratorní parametry lipidového metabolismu. Index aterogenity

se počítá za vzorce $AI = \frac{\text{celkový cholesterol} - \text{HDL cholesterol}}{\text{HDL cholesterol}}$

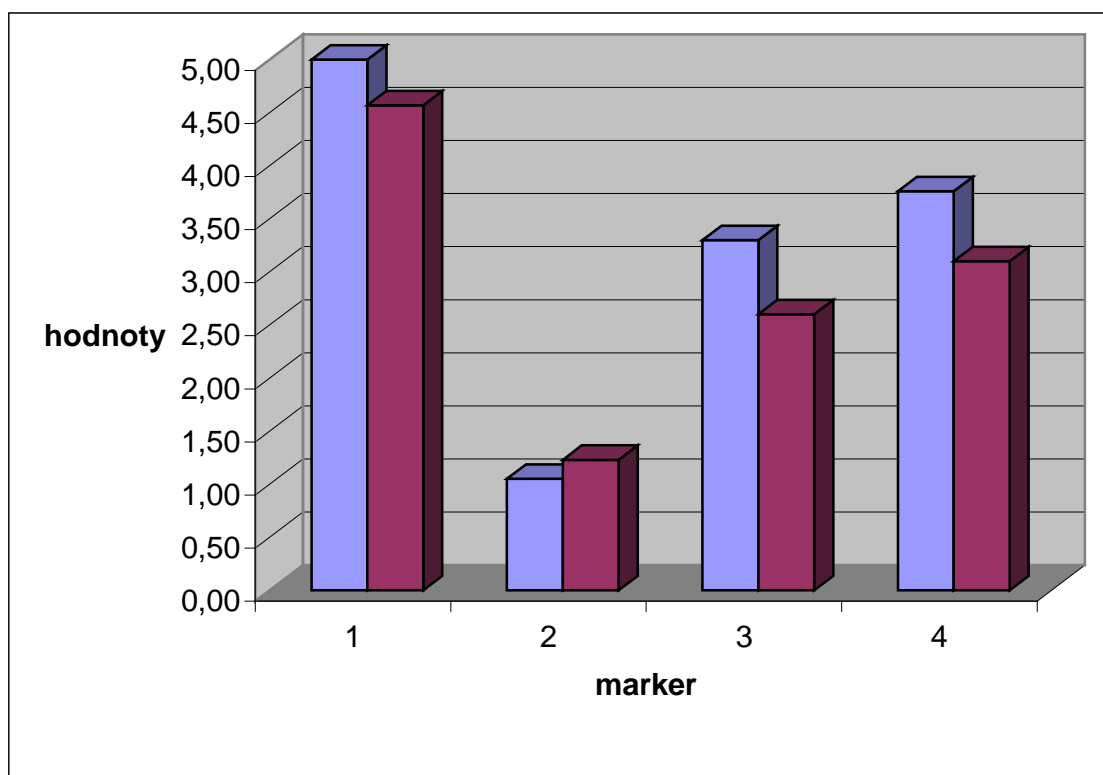
Čím vyšší je tento index, tím vyšší je riziko aterosklerózy. Aterogenní index slouží k eliminaci těch případů zvýšeného cholesterolu, které jsou způsobeny pouze zvýšením HDL a nejsou tedy rizikové.

tabulka fyziologických hodnot		
marker	referenční hodnota	jednotky
bilirubin	< 22	μmol/l
ALT	< 0,67	μkat/l
AST	< 0,67	μkat/l
GMT	< 1,77	μkat/l
glukóza	3,3-5,6	mmol/l
celkový cholesterol	3,8-5,2	mmol/l
HDL cholesterol	> 1,4	mmol/l
LDL cholesterol	< 3,4	mmol/l
TAG	0,9-1,7	mmol/l
index aterogenity	< 0,3	
BMI	19-25	kg/m ²

tabulka 1: tabulka fyziologických hodnot u měřených markerů

marker	bez statinů	průměr	S	se statiny	průměr	S
bilirubin	14	11,33	2,56	15	11,85	2,66
ALT	21	0,66	0,21	21	0,69	0,21
AST	21	0,44	0,16	21	0,53	0,18
GMT	20	0,91	1,05	20	0,95	1,31
glukóza	21	7,61	1,84	21	8,26	2,23
chol	21	5,00	0,82	21	4,57	1,00
HDL	21	1,05	0,17	21	1,23	0,26
LDL	21	3,30	0,63	21	2,60	0,53
TAG	21	1,76	0,94	21	1,53	0,93
IA	21	3,76	0,72	21	3,10	1,41
BMI	21	30,69	3,61	21	31,68	4,26

tabulka 2 : průměrné hodnoty a směrodatné odchylky u laboratorních hodnot před a po léčbě statiny



graf 1 : znázornění změn před podáním statinů (modrá) a po podání statinů (fialová) u průměrů hodnot důležitých laboratorních markerů

legenda:

- 1.....celkový cholesterol
- 2.....HDL cholesterol
- 3.....LDL cholesterol
- 4.....index aterogenity

marker	rozsah souboru	průměrná diference odchylka	směrodatná odchylka hodnot	směrodatná odchylka průměrů	statistická významnost
bilirubin	14	-0,66	2,3	0,63	ne
ALT	21	-0,035	0,21	0,045	ne
AST	21	-0,084	0,17	0,037	ano
GMT	19	0,057	0,37	0,084	ne
glukóza	21	-0,65	1,9	0,42	ne
chol	21	0,43	0,74	0,16	ano
HDL	21	-0,179	0,16	0,035	ano
LDL	21	0,7	0,62	0,13	ano
TAG	21	0,23	1,1	0,27	ne
IA	20	0,91	0,74	0,17	ano
BMI	20	-0,62	1,6	0,36	ne

tabulka 3 :výsledky statistického zpracování dat pomocí t-testu

8 Závěr

Po zpracování a vyhodnocení laboratorní výsledků i v tomto malém ukázkovém souboru se mi potvrdilo, že došlo ke snížení celkového cholesterolu z 5 mmol/l (hrnice normy pro dyslipidémii) na 4,57 mmol/l což již je pod hranicí dyslipidémie. Potvrdilo se také, že pokles celkového cholesterolu byl díky poklesu LDL cholesterolu a nikoli HDL cholesterolu, ten se naopak ještě zvýšil. Díky těmto změnám také došlo k poklesu aterogeního indexu. Při poklesu tohoto indexu je nižší riziko vzniku aterosklerózy a tedy i úmrtí na cévní onemocnění. Po provedení t-testu laboratorních hodnot před a po léčbě statiny mi vyšlo 5 statisticky významných hodnot (AST, cholesterol celkový, HDL, LDL, index aterogenity). Zbylé parametry byly statisticky nevýznamné.

Léčba dyslipidémie u nemocných s diabetem by měla být velmi agresivní. Podle posledních Společných doporučení odborných společností pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku by mělo být v séru dosaženo koncentrace: celkový cholesterol <4,5 mmol/l, LDL cholesterolu <2,5 mmol/l a doporučeno je snížení triacylglyceridů na hodnoty <1,7 a zvýšení HDL cholesterolu na hodnoty >1,0 u mužů a >1,2 mmol/l u žen.

Statistický soubor, byl příliš malý k vyvození více přesných závěrů.. Z databáze možných pacientů bylo těžké vybrat vhodné adepty pro tuto studii s kompletními laboratorními výsledky a potřebnou léčbou. Studie také nebyla provedena v dostatečně dlouhém časovém úseku, aby výsledky byly patrnější.

Na téma statiny, diabetes a ateroskleróza bylo provedeno již několik odborných studií. Jednou z nich je také studie REGRESS s pravastatinem, ale důkazy také existují e pro simvastatin, který užívali pacienti v mém statistickém souboru. První etapa studie REGRESS se věnovala lidem, kteří měli velmi vysokou hladinu cholesterolu. Druhá etapa se věnovala diabetikům 2. typu. Z epidemiologických observačních studií je známo, že diabetik 2. typu má zcela srovnatelné kardiovaskulární riziko jako pacienti po infarktu myokardu. Součástí druhé etapy je tedy studie Heart Protection Study se simvastatinem. Bylo v ní sledováno 20 000 pacientů (je to co se týče pacientů největší statimová studie vůbec)

s vysokým rizikem kardiovaskulární příhody. K randomizaci do studie stačila hodnota celkového cholesterolu větší než 3,5 mmol/l. Pětiletá léčba 40 mg simvastatinu vedla ve srovnání s placebem téměř ke 13% poklesu úmrtnosti.¹³⁾

9 Seznam použitých zkratk

ACE	inhibitory angiotenzin-konvertující enzym
ADA	Americké diabetologické organizace
AGE	pozdní produkt glykace
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
BMI index	body mass index
DM	diabetes mellitus
GMT	gama-glutamitransferáza
HbA1	glykovaný hemoglobin
HDL	high-density lipoproteins
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl koenzym A
CHOL	cholesterol
IA	index aterogenity
IDL	intermediate-density lipoproteins
IGF-1	inzulínu podobný růstový faktor 1
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
LDL	low-density lipoproteins
LPL	lipoproteinová lipáza
MODY	maturity onset diabetes of the young
NIDDM	diabetes mellitus nezávislý na inzulinu
NIDDM	non-inzulíndependentní diabetes mellitus
NO	oxid dusnatý
oGTT	orální glukózový toleranční test
PAI-1	inhibitor aktivátorů plazminogenu
PROGRESS	studie Perindopril Prevention of Recurrent Stroke Study
S	směrodatná odchylka
TAG	triacylglyceroly
VLDL	very low-density lipoproteins
VMK	volné mastné kyseliny
W/H	obvod pas/boky (whist/hip ratio)

WHO

Světové zdravotnické organizace

10 Literatura

1. Richard Češka a kol.: Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií, Triton, 2005, s.15-31, 1219-151, 171-190
2. Michal Anděl et al.: Diabetes melitus a další poruchy metabolismu, Galén, 2001, s.3-5, 15-19,
3. Americká diabetická společnost: Cukrovka od A do Z: co potřebujete vědět o cukrovce jednoduše a srozumitelně, Pragma, 1997, s.20-22
4. Alena Šmahelová: Akutní komplikace diabetu, Triton, 2006, s.151-157
5. Jindra Perušičová: Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie, Galén, 2003, s.15-37
6. Štěpán Svačina et al.: Cévní komplikace diabetu, Galén 2005, s.19-40
7. Nina Škottová, Rostislav Večeřa: Farmakologie látek ovlivňujících plasmatické proteiny (antihyperlipidemika-hypolipidemika), Univerzita Palackého v Olomouci, 2004, s.19
8. Jaroslav Racek et al.: Klinická biochemie, Galén, 2006, s.163, 174-177
9. Jiří Charvát a kol.: Diabetes mellitus a makrovaskulární komplikace, Triton, 2001, s.69, 74-76
10. Vilém Dabing, Stanislav Šimek, Renáta Šimková a kol.: Ischemická choroba srdeční u diabetiků, Maxdorf, 2006, s.29-70
11. http://www.senat.cz/tmp_sqw/74ae0005.DOC
12. <http://www.diabetes.cz/data/standardy/4-dm2.pdf>
13. MUDr. Pavel Osmančík, Ph.D.: Statiny v léčbě aterosklerózy – tři etapy důkazů v klinických studiích, Lékařské listy, 18/2006, s.30
14. Michal Vrabík, Richard Češka : Statiny: od lipidologie ke kardiologii, Solen 3/2005, s.149-151
15. www.heartpoint.com/cholesadvanced.html
16. Ole Virta: Kidney disease and its association with other late complications in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, University of Tampere, 1992, s.41-43